

49. Chrystyn H., Mulley B.A., Peak M.D. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. Br. Med. J. 1988; 297: 1506–1510.
50. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743–1748.
51. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832–840.
52. Magnussen H. Exercise limitation in COPD: mechanisms, assessment and treatment. Eur. Respir. Rev. 2004; 14 (89): 35–39.

Поступила 20.12.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.281.035:616.24

Л.С.Страчунский, А.В.Веселов, В.А.Кречиков

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ антимикробной химиотерапии  
Смоленской государственной медицинской академии

В настоящее время фторхинолоны являются одним из ведущих классов антимикробных препаратов, показания к применению которых постоянно расширяются. Когда появились первые хинолоны, никто не предполагал, что их ждет такое блестящее будущее — из небольшой группы препаратов, использовавшихся для лечения инфекций мочевыводящих путей (МВП), они превратились в один из ведущих классов антибиотиков, применяющихся для лечения самых различных инфекций, включая инфекции дыхательных путей.

Парадоксально, что в последнее время разработчики вновь вернулись к нефторированным соединениям, одним из представителей которых является гареноксацин, находящийся на 3-й фазе клинических исследований. Для простоты изложения в дальнейшем в статье мы будем использовать термин фторхинолоны для обозначения всех препаратов этого класса.

### Эволюция фторхинолонов

Первыми представителями данного класса были налидиксовая кислота и ее производные, которые из-за узкого спектра активности и плохого проникновения в органы и ткани, за исключением мочевого пузыря, длительное время использовались только для лечения инфекций МВП.

Добавление атома фтора в молекулу позволило значительно повысить активность в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, некоторых грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*). Препараты 2-го поколения (табл. 1) характеризовались улучшенной фармакокинетикой, наличием форм как для перорального, так и для парентерального введения. "Золотым стандартом" фторхинолонов 2-го поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется до настоящего времени для лечения многих инфекций.

К недостаткам этого поколения следует отнести низкую активность в отношении основных возбудителей респираторных инфекций: *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, а также анаэробов. Кроме того, в России частое применение дешевых генериков ципрофлоксацина, зачастую без учета показаний (например, для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей), создает предпосылки для роста резистентности к нему.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к разработке препаратов с улучшенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей без ухудшения активности против грамотрицательных микроорганизмов — т. н. фторхинолонов 3-го поколения. Основным представителем этой группы препаратов является левофлоксацин: разработка других препаратов (темафлоксацин, клинафлоксацин и др.) была приостановлена из-за развития тяжелых нежелательных реакций. Спарфлоксацин в мире практически не используется вследствие частого развития реакций фототоксичности и удлинения интервала QT.

Последующее изменение структуры, в частности добавление метокси-группы, привело к созданию препаратов с антианаэробной активностью — фторхинолонов 4-го поколения. Первым представителем этой группы, разрешенным к применению, стал моксифлоксацин. Вследствие высокой антипневмококковой активности действия на внутриклеточные возбудители респираторных инфекций фторхинолоны 3–4-го поколений называют "респираторными фторхинолонами". Их отличительной особенностью является действие на полирезистентные пневмококки<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> — Полирезистентные пневмококки — пневмококки, устойчивые к двум и более из следующих антибиотиков: пенициллин, цефалоспорины 2-го поколения, макролиды, тетрациклины, ко-тримоксазол.

## Классификация хинолонов / фторхинолонов [1 с дополнениями]

Поколение	Препараты	Спектр активности
1-е — нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота	В основном грамотрицательная флора ( <i>Enterobacteriaceae</i> )
2-е — "грамотрицательные" фторхинолоны	Норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин	Грамотрицательная флора, <i>S. aureus</i> , низкая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
3-е — "респираторные" фторхинолоны	Левифлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин*	Высокая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
4-е — "респираторно-антианаэробные" фторхинолоны	Тровафлоксацин*, клинафлоксацин*, моксифлоксацин, гемифлоксацин, гареноксацин**	Высокая активность против <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробов

Примечание: \* — отозван с рынка; \*\* — находится на стадии клинических испытаний.

### Движущие силы применения фторхинолонов при инфекциях дыхательных путей

После появления первых респираторных фторхинолонов частота их применения в пульмонологии постоянно увеличивается, и в настоящее время они стали препаратами выбора для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей наряду с  $\beta$ -лактамами и макролидными антибиотиками. Можно выделить несколько факторов, обуславливающих повышенный интерес к фторхинолонам 3–4-го поколений, и среди них:

- рост антибиотикорезистентности возбудителей респираторных инфекций к традиционно используемым препаратам —  $\beta$ -лактамам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу;
- появление новых фторхинолонов;
- совершенствование режимов использования известных фторхинолонов.

Способы совершенствования терапии инфекций дыхательных путей:

1. Разработка новых антибактериальных препаратов.
2. Совершенствование режимов использования существующих антибиотиков:
  - увеличение разовой дозы;
  - сокращение длительности приема;
  - создание новых лекарственных форм;
  - ступенчатая терапия.

### I. Резистентность бактериальных возбудителей респираторных инфекций в России

Возбудителями инфекций дыхательных путей, в первую очередь внебольничной пневмонии и обостре-

ний хронического бронхита, являются *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также внутриклеточные микроорганизмы — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. В настоящее время одним из лимитирующих факторов при планировании терапии является резистентность пневмококков, гемофильной палочки к антибактериальным препаратам.

Активное использование фторхинолонов привело к появлению штаммов пневмококков, резистентных к данным препаратам [2], в частности в Гонконге, Южной Корее [3].

Факторами риска развития инфекции, вызванной штаммами *S. pneumoniae*, резистентными к фторхинолонам, являются пожилой возраст, предшествующее использование фторхинолонов (особенно 2-го поколения — ципрофлоксацина или офлоксацина), ХОБЛ, предшествующее проживание в домах-интернатах, эпизоды нозокомиальной инфекции. Тем не менее большинство из перечисленных факторов сами по себе являются факторами риска грамотрицательных инфекций дыхательных путей и прямыми показаниями для назначения фторхинолонов.

Факторы риска инфекции, вызванной фторхинолорезистентными штаммами *S. pneumoniae* [4, 5]:

- предшествующее использование фторхинолонов, особенно 2-го поколения;
- ХОБЛ;
- проживание в домах-интернатах;
- нозокомиальная инфекция.

По нашим данным, в России до сих пор не было выделено клинических штаммов пневмококков, резистентных к респираторным фторхинолонам, что мо-

жет быть связано с ограниченным использованием препаратов данной группы в нашей стране [6]. Несколько крупных многоцентровых исследований позволяют с большой долей уверенности говорить о текущем состоянии проблемы резистентности респираторных патогенов, в т. ч. к фторхинолонам. По данным исследования ПЕГАС-I, в России с 2001 по 2002 гг. не было выделено ни одного штамма *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, резистентного к левофлоксацину или моксифлоксацину. В то же время для таких широко применяющихся антибиотиков, как эритромицин, азитромицин, кларитромицин количество резистентных и умеренно-резистентных штаммов пневмококка составило  $\geq 8\%$ , с наибольшими показателями для тетрациклина (28,2 %) и ко-тримоксазола (31,8 %) (рис. 1) [6]. При анализе флоры взрослых с острым синуситом также не было выделено ни одного штамма *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, устойчивого к левофлоксацину [7]. Только по данным С.В.Сидоренко и соавт., в Москве в период с 2000 по 2002 гг. было выделено 2 штамма пневмококка, устойчивых к левофлоксацину [8]. Есть публикации о выделении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к фторхинолонам, во Владивостоке. Однако с методической точки зрения эти данные вызывают очень большие сомнения, кроме того, не указан материал, из которого получены штаммы, и не названы конкретные препараты, к которым проводилось определение чувствительности [9].

Следует еще раз отметить, что говорить о проблеме резистентности к фторхинолонам, как и к другим антибиотикам, можно только опираясь на методологически безукоризненные работы, с учетом контингента пациентов, источника выделения микроорганизмов, территориальных и временных параметров.

В наше время, наряду с микробиологической активностью, которая традиционно выражается в минимальной подавляющей концентрации<sup>2</sup> (МПК), МПК<sub>50</sub><sup>3</sup> и МПК<sub>90</sub><sup>4</sup>, важное внимание уделяется фармакодинамическим параметрам, таким как, например, отношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК возбудителя.

Необходимо отметить, что фторхинолоны имеют концентрационно-зависимую бактерицидную активность в отношении пневмококков. В моделях *in vitro* и *in vivo* было показано, что соотношения ПФК/МПК и в меньшей степени  $C_{\max}/\text{МПК}$  наиболее четко коррелируют с антимикробной активностью и эффективностью терапии [13]. Считается, что для фторхинолонов показателями, предсказывающими эффективность, являются ПФК/МПК  $> 100-125$  для грамотрицательных микроорганизмов и  $> 40-50$  для *S. pneumoniae* и  $C_{\max}/\text{МПК} > 10$  [14, 15]. Для уменьшения влияния

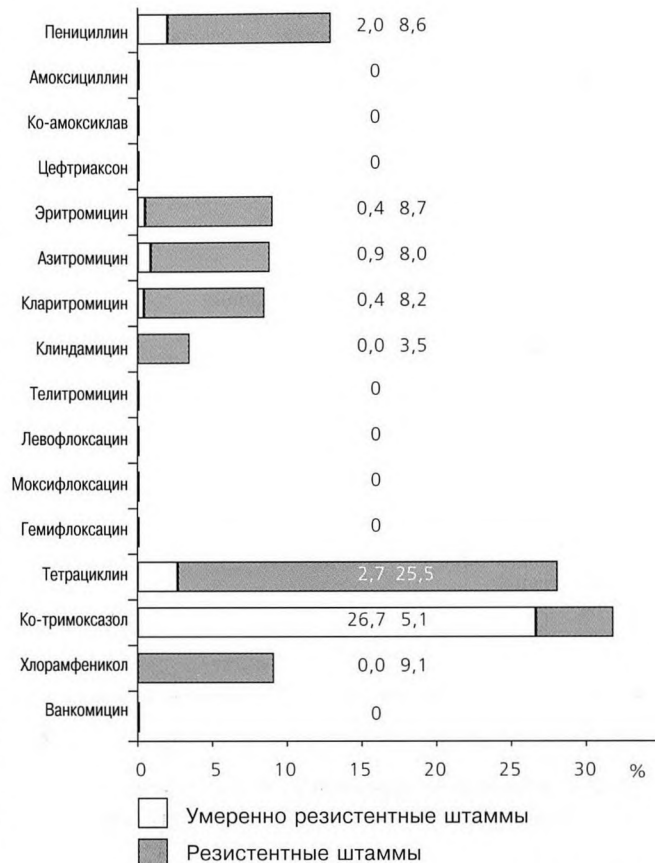


Рис. 1. Частота (%) выделения нечувствительных\* штаммов *S. pneumoniae* от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей в России (2001–2002) [6] (N = 550)

связывания антибиотиков с белками на их активность используется показатель отношения ПФК свободной (не связанной с белками) фракции антибиотика к МПК. Поэтому меньшая активность *in vitro* может быть компенсирована фармакодинамическими параметрами препарата, в частности, созданием высоких концентраций в очаге и низким связыванием с белками, что будет сопровождаться повышением клинической эффективности. Использование данных о чувствительности в отрыве от фармакодинамических особенностей препарата, как и без учета локальных данных о резистентности, является нерациональным, и прежде всего это касается фторхинолонов и макролидов [10].

## II. Новые фторхинолоны

Главной проблемой, возникающей при разработке фторхинолонов, является их токсичность. Многие препараты, обладавшие широким спектром активности, хорошей фармакокинетикой (грепафлоксацин, темаф-

<sup>2</sup> — МПК — наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Чем меньше МПК, тем выше активность антибиотика.

<sup>3</sup> — МПК<sub>50</sub> — минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50 % исследованных штаммов.

<sup>4</sup> — МПК<sub>90</sub> — минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов.



локсацин, тровафлоксацин), были отозваны с рынка из-за развития редких НЛР, которые не удалось обнаружить на стадии клинических исследований. Поэтому большое значение имеет опыт применения препаратов в широкой клинической практике. Среди "респираторных" фторхинолонов наиболее изученным и безопасным является левофлоксацин: при его применении у более чем 300 млн пациентов во всем мире не было зафиксировано серьезных побочных эффектов.

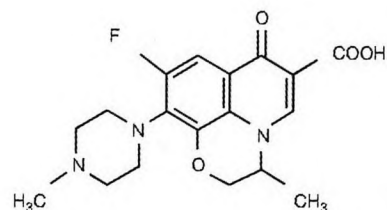
Во время проведения клинических исследований гареноксацина был отмечен ряд случаев резкого снижения артериального давления [16], из-за чего исследования свойств данного препарата были временно приостановлены, однако в настоящее время изучение гареноксацина продолжается, и, возможно, в ближайшее время его разрешат к применению. В отношении гемифлоксацина основной проблемой было возникновение кожной сыпи при длительных курсах у женщин моложе 40 лет и женщин в постменопаузальном периоде, находящихся на гормональной заместительной терапии [17], поэтому производителем не рекомендуется принимать препарат более 7 дней.

#### Гареноксацин

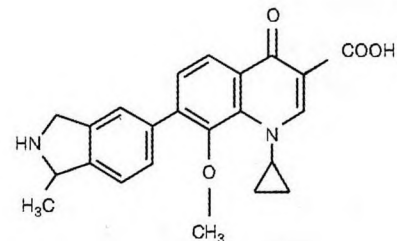
Гареноксацин (BMS-284756) высокоактивен в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов, в т. ч. штаммов, резистентных к другим фторхинолонам, и атипичных возбудителей.

Гареноксацин активен в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину и макролидам и *H. influenzae* [18, 19]. Однако в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* активность гареноксацина в 4–8 раз ниже, по сравнению с ципрофлоксацином [20]. В отношении пневмокок-

Левофлоксацин



Гареноксацин



Гемифлоксацин

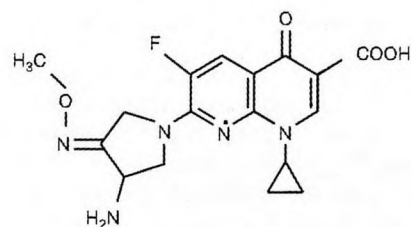


Рис. 2. Химическая структура фторхинолонов [11]

ков гареноксацин не уступает моксифлоксацину и более активен в отношении зеленящих стрептококков и *E. faecalis*. Препарат также действует на анаэробы, включая *B. fragilis*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.* и др. [21].

Основные фармакокинетические свойства гареноксацина приведены в табл. 2. По сравнению с други-

Таблица 2

Фармакокинетические и фармакодинамические показатели фторхинолонов в отношении *S. pneumoniae* [10–12]

Параметр	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин	Гареноксацин	Гемифлоксацин
Доза (мг)	500	500	400	400	320
$T_{1/2}$ (ч)	5,4	7	9,2	12,5	7
Связывание с белками плазмы (%)	20–40	24–38	50	80	65
Выведение через почки в неизмененном виде (%)	30–50	85–90	20	40	30
$C_{max}$ (мг / мл)	3	6,2	4,3	6,5	1,8
$C_{max}$ / МПК	1–5	6,2	> 20	> 20	> 20
ПФК* <sub>24</sub> (мг·ч / мл)	11,5	44,8	39,3	84	9
ПФК* <sub>24</sub> / МПК	11,5	44,8	> 250	> 250	> 250
ПФК <sub>своб.</sub> ** / МПК	7	40	96	НД***	97–127

Примечание: \* — ПФК — площадь под фармакокинетической кривой; \*\* — ПФК<sub>своб.</sub> — ПФК свободной (несвязанной с белками) фракции антибиотика; \*\*\* — НД — нет данных.

## Сравнительная активность фторхинолонов в отношении респираторных патогенов (с дополнениями) [10, 11]

Микроорганизм	МПК <sub>90</sub> , мг / л				
	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Гареноксацин	Гемифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i>	2	1–2	0,25	0,12	0,016
<i>H. influenzae</i>	0,015	0,03	0,03	≤ 0,03	0,01
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,06	0,12	≤ 0,03	0,01
<i>C. pneumoniae</i>	1	1	0,06	0,06	0,06–0,25
<i>M. pneumoniae</i>	1–2	0,5–1	0,12	≤ 0,008	0,125
<i>L. pneumophila</i>	0,03–0,12	0,05	0,015	НД*	0,016

Примечание: \* — НД — нет данных.

ми респираторными фторхинолонами, он обладает самым длительным периодом полувыведения (12,5 ч) и высокой степенью связывания с белками плазмы (80 %). По сравнению с левифлоксацином, значительно меньшее количество гареноксацина выводится с мочой в неизменном виде.

У некоторых пациентов гареноксацин вызывает умеренное снижение артериального давления, что стало причиной временной приостановки исследований препарата [16].

До октября 2003 г. гареноксацин находился на разработке у компании "Bristol-Myers Squibb". В настоящее время он производится компанией "Schering-Plough" по лицензии компании "Toyama", которая разработала это соединение [16].

#### Гемифлоксацин

Гемифлоксацин — фторхинолон с высокой активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных респираторных патогенов [17].

В отношении возбудителей респираторных инфекций гемифлоксацин обладает самой высокой активностью среди фторхинолонов: показатели МПК<sub>90</sub> для большинства штаммов варьируются от 0,01 до 0,125 мг/л (табл. 3) [10, 11]. Гемифлоксацин также действует на грамотрицательных возбудителей, МПК<sub>90</sub> в отношении большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae* составляют менее 0,5 мг/л. Активность гемифлоксацина в отношении анаэробов вариabельна [22, 23].

Основные параметры фармакокинетики гемифлоксацина приведены в табл. 2. Низкая ПФК гемифлоксацина (9 мг·ч/мл) не является проблемой вследствие его выраженной активности в отношении респираторных патогенов, что обуславливает высокие фармакодинамические показатели, в частности ПФК<sub>24</sub>/МПК. Препарат выводится с мочой в неизменном виде в меньших концентрациях, по сравнению с левифлоксацином.

По клинической и микробиологической эффективности гемифлоксацин сравним с амоксициллин/клавуланатом при внебольничной пневмонии [25], с ле-

вофлоксацином — при обострении хронического бронхита [26].

Наиболее частыми побочными явлениями были макуло-папулезная сыпь (0,9 %), тошнота (0,3 %), диарея (0,3 %) и рвота (0,2 %). Появление сыпи было наиболее характерно для женщин младше 40 лет и женщин в постменопаузальном периоде, находящихся на гормональной заместительной терапии. Гемифлоксацин может приводить к удлинению интервала QT, в связи с чем не рекомендуется для использования у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, электролитным дисбалансом и принимающих антиаритмики IA или III класса. Гемифлоксацин хорошо переносится пожилыми пациентами, а также больными с нарушенной функцией печени и почек [17, 27].

### III. Совершенствование режимов применения фторхинолонов

Основными тенденциями в применении имеющих-ся в практике препаратов являются следующие: а) сокращение длительности приема; б) увеличение разовой дозы; в) создание новых лекарственных форм. Эти подходы наиболее хорошо видны на примере левифлоксацина.

В данной статье мы не рассматриваем моксифлоксацин, т. к. за последние несколько лет не появилось новых лекарственных форм и режимов применения, не зарегистрировано новых показаний.

#### Левифлоксацин

Левифлоксацин является первым "респираторным" фторхинолоном, получившим наиболее широкое применение в современной клинической практике. В России препарат разрешен для лечения следующих инфекций дыхательных путей: острый синусит, внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита. В США он также разрешен для лечения нозокомиальной пневмонии. Кроме того, имеется ряд





[www.tavanic.ru](http://www.tavanic.ru)

главное — победа, а не участие

1

**Таваник**  
удобный  
антибиотик.  
Эффективность  
подтверждена  
у 300 миллионов  
пациентов



**ТАВАНИК**  
(левофлоксацин)



данных о его эффективности при легионеллезной пневмонии, некоторых формах туберкулеза легких.

Левифлоксацин обладает широким спектром активности по отношению и к грамположительным (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*), и к грамотрицательным (*Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*) микроорганизмам. Следует отметить высокую активность препарата в отношении пневмококков, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам, а также низкую степень селекции резистентных к левифлоксацину штаммов при его применении: уровень резистентности пневмококков за более чем 10 лет применения левифлоксацина в мире остается низким ( $\leq 1\%$ ) [34]. Препарат более активен, чем многие другие фторхинолоны (ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др.) в отношении атипичных возбудителей (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*), *M. tuberculosis*.

Как следует из табл. 2, левифлоксацин принимается 1 раз в сут. и обладает практически 100%-ной биодоступностью, причем прием пищи не влияет на всасывание. Сходные фармакокинетические параметры форм для приема внутрь и парентерального введения позволяют использовать его в ступенчатой терапии. Препарат имеет большой объем распределения, накапливается в тканях дыхательной системы (альвеолярные макрофаги, жидкость, выстилающая альвеолы) в концентрациях, в несколько раз превышающих МПК потенциальных возбудителей [35].

Левифлоксацин практически не метаболизируется, в отличие от других фторхинолонов, 85–90 % дозы выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин) требуется коррекция дозы. Патология печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата [35].

Левифлоксацин — один из самых безопасных фторхинолонов. Наиболее частыми НЛР левифлоксацина, характерными для всего класса фторхинолонов, являются реакции со стороны ЖКТ. Фототоксические реакции отмечаются крайне редко ( $< 0,05\%$ ). Влияние препарата на продолжительность интервала QT не имеет клинического значения [36, 37]. Достаточно редко (менее 4 случаев на 1 млн назначений) отмечаются случаи тендинита [37].

#### Короткий курс левифлоксацина при внебольничной пневмонии

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в которое были включены 530 пациентов, продемонстрировали одинаковую клиническую эффективность левифлоксацина в дозе 750 мг в течение 5 дней и 500 мг в течение 10 дней (92,4 и 91,1 % соответственно) у пациентов с внебольничной пневмонией [28]. Микробиологическая эффективность составила 93,2 % в группе пациентов, принимавших 750 мг левифлоксацина, по сравнению с 92,4 % — в группе пациентов, принимавших 500 мг. Частота нежелательных явлений не различалась между группами.

#### Внебольничная пневмония, вызванная пенициллино- и полирезистентными *S. pneumoniae*

На основании данных 8 клинических исследований левифлоксацин был разрешен в США для лечения внебольничной пневмонии, вызванной пенициллинорезистентными штаммами пневмококка (МПК пенициллина  $\geq 2$  мг/л). Результаты дальнейших наблюдений послужили основой для регистрации левифлоксацина для лечения внебольничной пневмонии, вызванной полирезистентными штаммами *S. pneumoniae*, частота выделения которых в некоторых странах достигает более 20 %, тогда как 96–100 % штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к 3 и более антимикробным препаратам, были чувствительны к левифлоксацину [29], что с учетом оптимальной фармакокинетики позволяет с уверенностью использовать его при лечении пневмоний, вызванных полирезистентными штаммами пневмококка.

#### Легионеллезная пневмония

Хотя в настоящее время левифлоксацин не зарегистрирован для лечения легионеллезной пневмонии, как, впрочем, и другие фторхинолоны, в ряде исследований и клинических наблюдений была показана его высокая эффективность. По данным 6 рандомизированных исследований, у 71 пациента с легионеллезной пневмонией клиническое улучшение наблюдалось в 92,6 % случаев при приеме левифлоксацина в течение 7–14 дней [30]. Частота полного излечения составила 74,6 % при отсутствии летальных исходов. Назначение дополнительного антибиотика потребовалось только 5 пациентам. При использовании короткого курса в высокой дозе (750 мг в течение 5 дней) клиническая эффективность составила 92,3–100 % [30, 31]. Отчетственные данные также свидетельствуют об эффективности левифлоксацина при легионеллезной пневмонии [32].

#### Нозокомиальная пневмония

В ходе многоцентрового рандомизированного открытого исследования у 438 пациентов с нозокомиальной пневмонией показано, что ступенчатая монотерапия (сначала в/в, затем внутрь) левифлоксацином по 750 мг раз в сут. в течение 7–15 дней не уступала по эффективности и безопасности терапии имипенемом (500–1 000 мг 3–4 раза в сут. в/в) с последующим переходом на прием ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в сут. внутрь) [33]. Клиническая эффективность составила 58,1 % в группе левифлоксацина и 60,6 % в группе сравнения. Эрадикация возбудителя наблюдалась в 66,7 % и 60,6 % случаев соответственно. Следует отметить, что монотерапия левифлоксацином использовалась во всех случаях, за исключением пневмоний, вызванных *P. aeruginosa* или метициллинорезистентными *S. aureus*, при которых назначались дополнительные антибиотики. Ступенчатая терапия снижает экономические затраты на лечение и позволяет раньше выписывать пациентов из стационара. Монотерапия также ведет к экономии средств и сни-

жает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций. Таким образом, среди всех респираторных фторхинолонов левофлоксацин обладает самыми широкими показаниями к применению в пульмонологии, выпускается в нескольких лекарственных формах и имеет самый большой опыт клинического использования.

Значение фторхинолонов в дальнейшем будет возрастать по мере распространения возбудителей инфекций дыхательных путей (пневмококков, гемофильной палочки и др.), резистентных к  $\beta$ -лактамам и макролидам. Однако следует гораздо бережнее относиться к препаратам этого класса, так как фактически свободная продажа в нашей стране дешевых генериков фторхинолонов может скомпрометировать один из самых важных классов антибактериальных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Hooper D., Rubinstein E., eds. Quinolone antimicrobial agents. 3-rd ed. AMS Press; 2003.
- Brueggemann A., Coffman S., Rhomberg P. et al. Fluoroquinolone resistance in streptococcus pneumoniae in the United States since 1994–1995. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 680–688.
- Song J.H., Jung S.I., Ko K.S. et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 2101–2107.
- Ho P., Tse W., Tsang K. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae: a case-control study. Clin. Infect. Dis. 2001; 341: 1546–1548.
- Niederman M., Mandell L., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
- Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Sivaja O.V., Poupard J.A. Antimicrobial resistance in Russia among Streptococcus pneumoniae causing community-acquired respiratory tract infections: PEHASus-I surveillance program, 2001–2002. In: Proceedings of 41-st Annual meeting of the IDSA, 9–12 October, 2003. San Diego; 2003. Abstr. 207.
- Stratchounski L.S., Tarasov A.A., Kozlov R.S. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from adults with acute sinusitis in 3 Russian centers. In: Proceedings of 14-th ECCMID, 1–4 May 2004. Prague; 2004. Abstr. P1147.
- Grudinina S.V., Sidorenko S.V., Rezvan S.P. et al. Five year surveillance of Streptococcus pneumoniae resistance in Moscow, Russia. In: Proceedings of 43-rd ICAAC, 14–17 September 2003. Chicago; 2003. Abstr. C2–945.
- Martynova A.V., Turcutyucov V.B. Epidemiology of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae strains in Far East Russia. Int. J. Antimicrob. Agents 2004; 23: 641–643.
- Nuermberger E., Bishai W. Management of community-acquired pneumonia caused by drug-resistant Streptococcus pneumoniae. In: Gillespie S., ed. Management of multiple drug-resistant infections. Totowa: Humana Press; 2004. 3–29.
- Howe R., MacGowan A. Quinolones. In: Cohen G., Powderly W., eds. Infectious diseases. 2-nd ed. Amsterdam: Elsevier Ltd.; 2004. 1827–1836.
- Wise R. Maximizing efficacy and reducing the emergence of resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51 (suppl. 1): 37–42.
- Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr. Opin. Infect. Dis. 2001; 14: 165–172.
- Zhan G., Walters M., Karlowksy J. et al. Activity of free (unbound) fluoroquinolone serum concentrations versus multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae using an in vitro pharmacodynamic model. In: Proceedings of the 40-th ICAAC, 17–20 September 2000. Toronto; 2000. Abstr. A-292.
- Wright D., Brown G., Peterson M., Rotschafer J. Application of fluoroquinolones pharmacodynamics. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 46: 669–683.
- Data on file. Bristol-Myers Squibb.
- Data on file. Oscient Pharmaceuticals.
- Grohs P., Houssaye S., Aubert A. et al. In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against Streptococcus pneumoniae, viridans group streptococci and Enterococcus faecalis compared to those of six other quinolones. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3542–3547.
- Perez-Vazquez M., Roman F., Aracil B. et al. In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against Haemophilus influenzae isolates with different fluoroquinolone susceptibilities. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3539–3541.
- Christiansen K.J., Bell J.M., Turnidge J.D., Jones R.N. Antimicrobial activities of garenoxacin (BMS 284756) against Asia-Pacific region clinical isolates from the SENTRY program, 1999 to 2001. Antimicrob. Agents Chemother. 2004; 48: 2049–2055.
- Liebetrau A., Rodloff A.C., Behra-Mielliet J., Dubreuil L. In vitro activities of a new des-fluoro(6) quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 3667–3671.
- Blondeau J.M., Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. Expert. Opin. Pharmacother. 2004; 5: 1117–1152.
- Appelbaum P.C., Gillespie S.H., Burley C.J., Tillotson G.S. Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in 21st century: a review of gemifloxacin. Int. J. Antimicrob. Agents 2004; 23: 533–546.
- Allen A., Bygate E., Oliver S. et al. Pharmacokinetics and tolerability of gemifloxacin (SB-265805) after administration of single oral doses to healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 1604–1608.
- Leophonte P., File T., Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. Respir. Med. 2004; 98: 708–720.
- Sethi S., Fogarty C., Fulmanker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir. Med. 2004; 98: 697–707.
- Ball P., Mandell L., Patou G. et al. A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context. Int. J. Antimicrob. Agents 2004; 23: 421–429.
- Dunbar L., Wunderink R., Habib M. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 752–760.
- Karlowksy J., Thornsberry C., Critchley I. et al. Susceptibilities to levofloxacin in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis clinical isolates from children: Results from 2000–2001 and 2001–2002 TRUST studies in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2003; 47: 1790–1797.
- Yu V., Greenberg R., Zadeikis N. et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. Chest 2004; 125: 2135–2139.
- Dunbar L., Khashab M., Kahn J. et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20: 555–563.
- Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Прилуцкая М.А., Белобородов В.Б. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной Legionella pneumophila. Рос. мед. вести 2004; (2): 23–31.
- West M., Boulanger B., Fogarty C. et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. Clin. Ther. 2003; 25: 485–506.



34. Croom K., Goa L. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769–2802.
35. Nightingale C., Grant E., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (suppl. 1): 6–14.
36. Ball P. Efficacy and safety of levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review. *Curr. Ther. Res.* 2003; 64: 646–661.
37. Kahn J. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001; 47 (suppl. 3): 32–37.

Поступила 25.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-085.234

Н.П.Княжеская<sup>1</sup>, М.О.Потапова<sup>2</sup>

## ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИБКОГО ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА СИМБИКОРТ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Данные исследования SUND

<sup>1</sup> Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ;

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой  
Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

Отношение к бронхиальной астме (БА) как к хроническому воспалительному заболеванию с прогрессирующим течением воспалительного процесса в дыхательных путях позволяет эффективно контролировать заболевание противовоспалительными противоастматическими препаратами. Для успешного лечения и наблюдения за пациентами с БА необходимо руководствоваться планом, который состоит из 6 взаимосвязанных частей [1, 2]:

- обучение пациентов для формирования партнерских отношений с врачом;
- оценка и мониторинг степени тяжести БА путем регистрации симптомов и показателей функции внешнего дыхания;
- устранение воздействия факторов риска;
- разработка индивидуальных медикаментозных планов длительной терапии;
- разработка индивидуальных планов купирования обострений;
- обеспечение регулярного динамического наблюдения.

Оценивая предложенный план ведения пациентов с БА, можно провести аналогию с подобными программами для лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и т. д. И хотя метод полного излечения БА еще не найден, у большинства больных этой патологией можно и нужно достичь контроля заболевания и удержать его.

Итак, разработка длительных стратегических планов ведения пациентов БА позволяет достигнуть контроля над заболеванием у многих больных, под которыми понимают следующее [1, 2]:

- минимальная выраженность (в идеале — отсутствие) хронических симптомов, включая ночные симптомы;

- минимальные (нечастые) обострения;
- отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи;
- минимальное использование  $\beta_2$ -агонистов по потребности;
- отсутствие ограничений физической активности;
- нормальные или близкие к нормальным показатели функции внешнего дыхания (ФВД);
- суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) не более 20 %;
- минимальные (в идеале — отсутствие) побочные эффекты лекарственных препаратов.

Если поставлены такие задачи, то их можно решить. Как же это сделать? Прежде всего следует правильно определить тяжесть течения БА на основании степени выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве и подобрать базисное противоастматическое лечение, а также объяснить пациенту необходимость регулярного мониторингирования ПСВ [3]. Невозможно достичь оптимального контроля над БА, не проводя постоянного наблюдения за симптомами БА, показателями ПСВ, частотой использования симптоматических препаратов [3–6].

Тем не менее лишь у 5 % пациентов с БА удается достичь полного контроля над заболеванием [7]. Довольно большой проблемой, затрудняющей выполнение этой задачи, является низкий уровень приверженности пациентов терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (иГКС). Во-первых, пациенты считают, что их заболевание находится в той стадии, на которой можно еще не принимать иГКС. Зачастую и врачи, не занимающиеся лечением БА, отговаривают пациентов от приема базисных ингаляционных препаратов, в т. ч. иГКС. Нередко